

# Фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина – оптимальный выбор в решении современных задач терапии сахарного диабета 2-го типа

**Е.В. Бирюкова**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)

**Д.В. Килейников**, <https://orcid.org/0000-0003-0618-873X>, [kileynikovdenis@mail.ru](mailto:kileynikovdenis@mail.ru)

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

## Резюме

Сложный патогенез сахарного диабета (СД) 2-го типа является основанием для терапевтического воздействия на различные нарушения, что обеспечивает лучший сахароснижающий потенциал и удержание гликемического контроля по мере прогрессирования заболевания. Ключевой причиной неудовлетворительного контроля гликемии является клиническая инерция, преодолеть которую помогают фиксированные комбинации (ФК) сахароснижающих средств. Их применение позволяет улучшить гликемический контроль, так как разнонаправленное действие компонентов комбинации на патогенетические механизмы развития СД 2-го типа приводит к усилению фармакологических эффектов. ФК метформина и ситаглиптина является предпочтительной с точки зрения сахароснижающей эффективности, безопасности и клинических преимуществ. Механизм действия метформина не связан со стимуляцией секреции инсулина  $\beta$ -клетками, он является результатом воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой ткани, хотя преобладающим является влияние на гепатическую продукцию глюкозы. Механизм действия ситаглиптина – высокоселективного ингибитора дипептидилпептидазы-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина, которые обусловлены несколькими механизмами, не связанными со стимуляцией секреции инсулина  $\beta$ -клетками. Одновременное применение ситаглиптина и метформина оказывает аддитивные эффекты на увеличение уровня глюкагоноподобного пептида-1. Подобное действие осуществляется через различные механизмы, при этом метформин увеличивает высвобождение, а ситаглиптин ингибирует активную деградацию глюкагоноподобного пептида-1. Подчеркивается важность рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов, необходимость применения персонализированного подхода при выборе лекарственных средств. Обсуждаются современные возможности сахароснижающей терапии, вопросы эффективности, безопасности и преимуществ ФК метформина и ситаглиптина на основании данных доказательной медицины.

**Ключевые слова:** гликированный гемоглобин, сахароснижающая терапия, индивидуальный подход, гипогликемии, сосудистые осложнения

**Для цитирования:** Бирюкова Е.В., Килейников Д.В. Фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина – оптимальный выбор в решении современных задач терапии сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет*. 2023;17(9):23–30. <https://doi.org/10.21518/ms2023-156>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Metformin and sitagliptin fixed combination as the optimal choice in solving current problems in the type 2 diabetes mellitus treatment

**Elena V. Biryukova**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)

**Denis V. Kileynikov**, <https://orcid.org/0000-0003-0618-873X>, [kileynikovdenis@mail.ru](mailto:kileynikovdenis@mail.ru)

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

## Abstract

The complex pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM) is the basis for providing the therapeutic treatment for various disorders, which ensures a better glucose-lowering potential and maintenance of glycemic control as the disease progresses. A key reason for poor glycemic control is clinical inertia, which can be overcome by using antidiabetic fixed-dose combinations (FC). Their use improves glycemic control, as the multidirectional action of the combination components on the pathogenetic mechanisms of type 2 diabetes leads to increased pharmacological effects. The PK of metformin and sitagliptin is preferable in terms of glucose-lowering efficacy, safety and clinical benefits. The mechanism of action of metformin is not associated with the stimulation of insulin secretion by  $\beta$ -cells, but results from the drug's effect on insulin sensitivity at the level of the liver, muscle and

adipose tissue, although the effect on hepatic glucose production is the prevailing one. The mechanism of action of sitagliptin, a highly selective inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, is additional to the basic pharmacological effects of metformin, which are caused by several mechanisms not associated with stimulation of insulin secretion by  $\beta$ -cells. The simultaneous use of sitagliptin and metformin has additive effects on the increase of glucagon-like peptide-1 levels. This action is implemented through various mechanisms, while metformin increases the release, and sitagliptin inhibits the active degradation of glucagon-like peptide-1. The article emphasizes the importance of rational combinations of glucose-lowering drugs, the need for a personalized approach to the choice of medicines. The current possibilities of sugar-reducing therapy, the issues of efficacy, safety and benefits of PK of metformin and sitagliptin are discussed using modern evidence-based data.

**Keywords:** glycated hemoglobin, glucose-lowering therapy, individual approach, hypoglycemia, vascular complications

**For citation:** Biryukova E.V., Kileynikov D.V. Metformin and sitagliptin fixed combination as the optimal choice in solving current problems in the type 2 diabetes mellitus treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-156>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – чрезвычайно важная проблема современности, причиняющая значительный медико-социальный и экономический урон; именно с этим заболеванием все чаще приходится сталкиваться врачам различных специальностей на фоне растущей эпидемии СД 2-го типа. Выработка тактики эффективного лечения больных СД 2-го типа является одной из актуальных задач современной медицины, что находит отражение в современных клинических рекомендациях [1–4]. СД 2-го типа при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать жизнь пациентов, приводить к ранней инвалидизации и смертности из-за развития хронических осложнений, которые определяют тяжесть недуга и ущерб, причиняемый обществу [2]. Следуя действующим стандартам и рекомендациям, а также учитывая индивидуальные особенности клинического профиля пациента и персонализированный подход, современные возможности терапии, у клиницистов появилась реальная возможность улучшить прогноз пациентов, страдающих СД 2-го типа.

Хроническая гипергликемия как ведущий фактор развития диабетических осложнений требует эффективного лечения с достижением целевых метаболических показателей с момента диагностики СД 2-го типа [5–7]. Целевые показатели контроля углеводного обмена, которые являются частью стратегии комплексного снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2-го типа, представлены в *табл. 1* [3].

## ВЫБОР САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Лечение СД 2-го типа начинается с изменения образа жизни (рациональное питание, снижение массы тела, повышение физической активности), обучения пациентов принципам управления заболеванием, что уже позволяет снизить гликированный гемоглобин ( $Hb_{A1c}$ ), и назначения моно- или комбинированной терапии в зависимости от доминирующей клинической проблемы и исходного уровня метаболического контроля [3, 4, 8]. Клиническая практика показывает, что применение

● **Таблица 1.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по гликированному гемоглобину\*\*\* [3]

● **Table 1.** Algorithm for individualizing  $Hb_{A1c}$  therapy targets\*\*\* [3]

Клиническая характеристика / риск	Категория пациентов					
	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и (или) деменции	Старческая астения и (или) деменция	Завершающий этап жизни
Нет АССЗ*** и (или) риска тяжелой гипогликемии****, %	<6,5	<7,0	<7,5	<8,0	<8,5	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и (или) риск тяжелой гипогликемии, %	<7,0	<7,5	<8,0			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими						

Примечание. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

\*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным.

\*\*\* Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.

\*\*\*\* Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

\*\*\*\*\* Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются наличие тяжелой гипогликемии в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность сахарного диабета, хроническая болезнь почек С3–5, деменция.

сахароснижающей монотерапии редко приводит к достижению и удержанию целевого контроля гликемии, для достижения которого многим пациентам необходимо сразу назначать комбинированную терапию. Она может применяться уже на старте лечения пациентов с уровнем  $Hb_{A1c}$  7,6–9,0% [3].

Сложный патогенез СД 2-го типа является основанием для терапевтического воздействия на различные нарушения согласно современным стандартам и рекомендациям, что обеспечивает лучший сахароснижающий потенциал и удержание гликемического контроля по мере прогрессирования заболевания [9, 10]. В настоящее время клиницисты имеют широкий выбор сахароснижающих средств с различной эффективностью и переносимостью, среди которых перспективными группами являются средства с инкретиновой активностью, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [9–11]. Кроме того, в составе сахароснижающей терапии следует применять метформин на всем протяжении лечения при условии переносимости данного лекарственного средства и отсутствия противопоказаний.

Несмотря на разнообразие спектра сахароснижающих средств, до сих пор нерешенной задачей остается достижение целевого гликемического контроля, что способствует развитию микро- и макрососудистых осложнений, значительно ограничивающих жизнь пациентов. Присоединение этих осложнений в среднем повышает стоимость лечения в 3–10 раз [1]. Современные тенденции фармакотерапии СД 2-го типа заключаются в предпочтении подходов, направленных на замедление и предотвращение нарушения функции  $\beta$ -клеток, широкого применения комбинированной терапии уже на начальном этапе лечения заболевания, а также предотвращение клинической инерции.

Ключевой причиной неудовлетворительного контроля гликемии является клиническая инерция, преодолеть которую помогают фиксированные комбинации (ФК) сахароснижающих средств; эта терапевтическая опция может быть особенно полезна для пациентов с СД 2-го типа, принимающих несколько лекарств. Ранее было показано, что среднее время интенсификации лечения после того, как уровень  $Hb_{A1c}$  превышает целевое значение, колеблется от 0,3 до более 7,2 года, несмотря на доказанные риски, связанные с задержкой гликемического контроля [12]. Современные возможности лечения СД 2-го типа значительно расширились с появлением ФК. Повышение приверженности к фармакотерапии – один из реальных способов повышения ее эффективности, поэтому использование ФК является приоритетным направлением в лечении различных заболеваний. Применение ФК позволяет улучшить гликемический контроль в долгосрочном плане, поскольку разнонаправленное действие составляющих комбинацию препаратов на патогенетические звенья развития СД 2-го типа приводит к усилению клинко-фармакологических эффектов и, соответственно, к улучшению клинических исходов [13, 14]. Упрощение схемы фармакотерапии, простой и удобный режим дозирования представляют собой одну

из эффективных стратегий лечения СД 2-го типа, так как сокращают возможность отклонений от режима приема и соблюдения конкретных дозировок препаратов [15]. В этом отношении интерес представляет масштабный метаанализ S. Nan et al., в котором сравнивалась эффективность контроля гликемии при использовании ФК и свободной комбинации. Метаанализ был основан на результатах десяти клинических исследований с участием 70 573 пациентов с СД 2-го типа. Применение ФК ассоциировалось с более низким уровнем  $Hb_{A1c}$ ; средняя разница по данному показателю между группами составила –0,53% (95%-й доверительный интервал –0,78...–0,8;  $p < 0,0001$ ) [16].

Для лечения СД 2-го типа доступен широкий спектр современных ФК, большинство из них содержат метформин с ингибитором дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), реже – с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Другие комбинированные препараты могут включать метформин и более традиционные препараты сульфонилмочевины и тиазолидиндионы. Также используются комбинации аналогов инсулина длительного действия и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [17].

### ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 И МЕТФОРМИНА

Важнейшей составляющей успешного лечения СД 2-го типа признана рациональность комбинации сахароснижающих препаратов [3, 4]. В последние годы внимание уделяется комбинации метформина и идПП-4, которая имеет много преимуществ, значимых для клинической практики. Несомненный интерес представляет комбинация метформина и ситаглиптина – одного из часто назначаемых идПП-4 [18, 19].

ФК метформина и ситаглиптина является предпочтительной с точки зрения сахароснижающей эффективности, безопасности и клинических преимуществ [19–21]. Одновременное воздействие ФК метформина и ситаглиптина на различные патофизиологические нарушения, свойственные СД 2-го типа, обеспечивает взаимодополняющие эффекты, что приводит к усилению фармакологического воздействия и, соответственно, обеспечивает эффективный контроль гликемии: согласно результатам исследований, снижение  $Hb_{A1c}$  может достигать 1,7% [22].

### КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА И СИТАГЛИПТИНА

Применение метформина является обязательной терапевтической составляющей (при отсутствии противопоказаний к его приему) (табл. 2). Метформин назначается при впервые выявленном СД 2-го типа как в виде монотерапии, так и в составе рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов [3, 23].

Метформин отличается высокой сахароснижающей эффективностью: снижение уровня  $Hb_{A1c}$  на 1–2%; вариабельность степени снижения гликемии определяется

● **Таблица 2.** Преимущества, недостатки и противопоказания метформина

● **Table 2.** Benefits, disadvantages and contraindications of metformin

Преимущества	Недостатки	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> <li>• высокая эффективность;</li> <li>• низкий риск гипогликемий;</li> <li>• не влияет на массу тела;</li> <li>• улучшает липидный профиль;</li> <li>• потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с ПСМ);</li> <li>• низкая стоимость</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• желудочно-кишечный дискомфорт;</li> <li>• риск развития дефицита витамина В<sub>12</sub> при длительном применении;</li> <li>• риск развития лактатацидоза (редко)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг);</li> <li>• печеночная недостаточность;</li> <li>• острый коронарный синдром;</li> <li>• заболевания, сопровождающиеся гипоксией;</li> <li>• беременность, лактация;</li> <li>• алкоголизм, ацидоз любого генеза</li> </ul>

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПСМ – препараты сульфонилмочевины.

исходным уровнем показателя до начала лечения [24, 25]. Общепринятый механизм действия метформина включает снижение продукции глюкозы печенью, увеличение чувствительности периферических тканей к инсулину, утилизацию глюкозы периферическими тканями, снижение окисления жирных кислот и уменьшение всасывания углеводов в кишечнике. Целенаправленное воздействие на инсулинорезистентность позволяет улучшить тканевую чувствительность к инсулину [26].

Инсулинорезистентность – ключевой патогенетический механизм СД 2-го типа, приводящий к нарушению стимулированной инсулином утилизации глюкозы и уменьшению инсулиновой супрессии гепатической продукции глюкозы [27, 28]. От 85 до 90% продукции эндогенной глюкозы после ночного голодания приходится на гепатическую продукцию глюкозы, что подчеркивает важность последнего процесса для метаболизма глюкозы в организме и гликемического контроля [26].

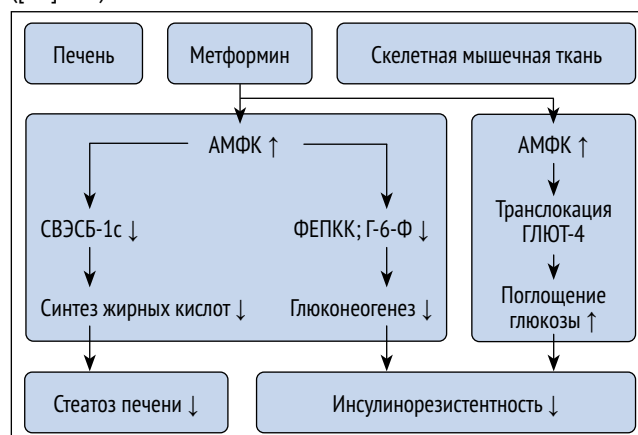
Механизм действия метформина не связан со стимуляцией секреции инсулина β-клетками; это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой ткани, хотя преобладающим является влияние на гепатическую продукцию глюкозы. Во время лечения метформином секреция инсулина не изменяется, при этом концентрация инсулина натощак и суточное значение плазменной концентрации инсулина могут снизиться. За антигипергликемический эффект метформина ответственны несколько механизмов. Молекулярной мишенью действия метформина является аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК) – ключевой фермент клеточного метаболизма и энергетического баланса [29]. Подавление продукции глюкозы в печени, по-видимому, опосредовано ингибированием митохондриального дыхательного комплекса I и, следовательно, повышением уровня 5'-аденозинмонофосфата (АМФ) и активацией АМФК, что способствует восстановлению энергетического гомеостаза, угнетению глюконеогенеза в печени, повышению чувствительности к инсулину с одновременным улучшением утилизации глюкозы на периферии (рис. 1) [30, 31].

Супрессия митохондриального дыхательного комплекса I метформином подавляет глюконеогенез за счет не только активации АМФК, а также подавления передачи сигналов глюкагона вследствие инактивации аденилатциклазы (рис. 2) [31]. Применение метформина сопровождается уменьшением экспрессии гена, индуцирующего

образование глюкозы из неуглеводных соединений, путем фосфорилирования циклического АМФ (сAMP) – коактиватора транскрипционного фактора CREB-протеина (сAMP response element-binding protein), а также подавления поступления субстратов глюконеогенеза в печень и активности ключевых ферментов глюконеогенеза (пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы) [26, 32, 33]. Подобные эффекты препарата приводят к улучшению метаболизма глюкозы и снижению инсулинорезистентности в печени, что

● **Рисунок 1.** Молекулярные механизмы действия метформина ([31] с изм.)

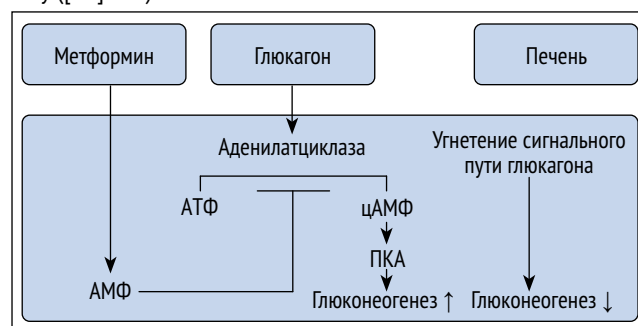
● **Figure 1.** Molecular mechanisms of action of metformin ([31] rev.)



АМФК – активируемая протеинкиназа; ФЕПКК – фосфоенолпируваткарбоксикиназа; Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфатаза; СВЭСБ-1с – белок-1с, связывающий регуляторный элемент стерола; ГЛЮТ-4 – глюкозный транспортер 4-го типа.

● **Рисунок 2.** Влияние метформина на сигнальный путь глюкагона ([31] с изм.)

● **Figure 2.** Effect of metformin on glucagon signalling pathway ([31] rev.)



АМФ – аденозинмонофосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; PKA – протеинкиназа А.

в конечном счете способствует улучшению гликемического контроля.

Важным следствием активации АМФК является снижение синтеза триглицеридов из жирных кислот, подавление митохондриального  $\beta$ -окисления, снижение экспрессии фактора некроза опухоли- $\alpha$  и транскрипционных факторов, ответственных за синтез холестерина из ацетил-коэнзима А [26, 29, 31]. Отсюда уменьшение последствий липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткань, а также островки Лангерганса.

Под влиянием метформина в инсулинозависимых тканях происходит стимуляция экспрессии и активности транспортеров, увеличивается транспортная емкость мембранных переносчиков глюкозы, их количества и транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану, активирование пострецепторных механизмов действия инсулина (в частности, тирозинкиназы и фосфотирозинфосфатазы), возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью [25, 31].

Механизмы действия метформина продолжают изучаться. Эффекты препарата частично опосредуются и через желудочно-кишечный тракт, возможно, прямым воздействием на поглощение и метаболизм глюкозы, прямым или косвенным повышением уровня ГПП-1, увеличением воздействия желчных кислот и изменением микробиома [34, 35]. Метформин замедляет скорость всасывания, повышает утилизацию глюкозы, что улучшает контроль постпрандиальной гликемии [34]. Увеличение концентрации ГПП-1, по-видимому, обусловлено активацией Wnt-сигнальных путей в L-клетках желудочно-кишечного тракта, стимуляцией экспрессии генов, кодирующих рецепторы ГПП-1, повышением экспрессии генов белков-предшественников – проглюкагона, а также уменьшения его метаболизма под действием иДПП-4 [26]. Также есть данные, позволяющие предположить, что посредством изменения метаболизма желчных кислот метформин также может стимулировать секрецию ГПП-1, так как этот препарат потенциально может оказывать воздействие на пул желчных кислот через фарнезоидный рецептор (FXR) – ключевой регулятор метаболизма глюкозы и липидов [34, 35].

Применение метформина противодействует развитию резистентности к инсулину и, следовательно, уменьшает выраженность ее атерогенных влияний [29], что в совокупности с потенциальными кардиопротективными эффектами повышает интерес к применению метформина у пациентов с СД 2-го типа для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений (табл. 3) [36].

Механизм действия ситаглиптина – высокоселективного иДПП-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина, которые обусловлены несколькими механизмами, не связанными со стимуляцией секреции инсулина  $\beta$ -клетками. Фармакологические эффекты ситаглиптина как представителя класса препаратов иДПП-4 опосредованы активацией эндогенных инкретинов [37]. В свою очередь, как подчеркивалось выше, метформин модулирует активность инкретиновой оси

● **Таблица 3.** Потенциальные молекулярные механизмы, вовлеченные в кардиопротективные эффекты метформина в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [36]

● **Table 3.** Potential molecular mechanisms involved in the cardioprotective effects of metformin against cardiovascular diseases [36]

Инфаркт миокарда	Гипертрофия миокарда	Сердечная недостаточность	Диабетическая кардиомиопатия
↓ эндотелиальной дисфункции ↓ продукции АФК ↓ НАДФН-оксидазы ↓ MnSOD ↑ PGC-1 $\alpha$ , eNOS ↓ стресса ER ↓ КПГ ↓ ICAM-1 ↓ VCAM-1 ↓ mPTP ↑ аденозина ↓ апоптоза	↓ синтеза белков (mTOR, eEF2K) ↓ транскрипции (NFAT, MAPK)	↓ эндотелиальной дисфункции ↑ PGC-1 $\alpha$ , eNOS ↓ апоптоза ↓ фиброза ↓ TGF- $\beta$	↓ эндотелиальной дисфункции ↓ апоптоза ↑ аутофагии ↑ метаболического обмена ↑ утилизации глюкозы ↑ чувствительности к инсулину ↓ фиброза ↓ TGF- $\beta$ ↓ eNOS ↓ продукции АФК

Примечание. АФК – активные формы кислорода; НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; MnSOD – митохондриальная марганцевая супероксиддисмутаза; PGC-1 $\alpha$  – альфа 1 коактиватор гамма-рецептора; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; ER – эндоплазматический ретикулум; КПГ – конечные продукты гликирования; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1; VCAM-1 – сосудистая молекула клеточной адгезии 1, mPTP – митохондриальная  $\text{Ca}^{2+}$  – зависимая пора; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; eEF2K – киназа фактора-2 элонгации эукариот; NFAT – нуклеарный активированный Т-лимфоцитов; MAPK – митоген-активируемые протеиновые киназы; TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ .

и повышает уровень ГПП-1, что выступает дополнительным доводом в пользу применения ФК метформина и ситаглиптина для успешного лечения СД 2-го типа [35].

Ситаглиптин остается самым изученным представителем класса глиптинов с обширной доказательной базой; это высокоселективный иДПП-4 [37, 38]. Ингибирующая концентрация ( $\text{IC}_{50}$  – концентрация лекарственного препарата, необходимая для ингибирования 50%-й активности ДПП-4) ситаглиптина в отношении ДПП-8 и ДПП-9 в несколько тысяч раз превышает таковую для ДПП-4. Ситаглиптин в терапевтических концентрациях не подавляет активности родственных ферментов ДПП-8 или ДПП-9<sup>1</sup>.

Основная мишень действия ситаглиптина, как и других иДПП-4, – фермент ДПП-4, ингибирование которого замедляет деградацию эндогенных ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиногенного полипептида (ГИП). ГПП-1 и ГИП представляют собой часть физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы – энтероинсулярной оси. Ингибирование активности ДПП-4 при приеме ситаглиптина приводит к повышению концентрации ГПП-1 и ГИП не только натощак, но и в постпрандиальный период. Продлевая активность эндогенных инкретинов и их взаимодействие с собственными рецепторами, иДПП-4 отличает глюкозозависимый механизм действия, благодаря которому эти препараты имеют высокую степень безопасности [39, 40]. Существенным эффектом иДПП-4 является воздействие на дефект  $\alpha$ -клеток посредством уменьшения гиперглюкагонемии, что, по-видимому,

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Велметия®, Номер регистрации ЛП-004547, дата регистрации 20.11.2017. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a6334c43-6b9b-415e-8f49-d287750f7cdf](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a6334c43-6b9b-415e-8f49-d287750f7cdf).



опосредовано повышением секреции инсулина и соматостатина, но не исключается прямое воздействие ГПП-1 на функцию  $\alpha$ -клеток через собственные рецепторы [40, 41]. Описанный эффект в отношении  $\alpha$ -клеточной функции также глюкозозависим. За счет подавления секреции глюкагона ситаглиптин оказывает сахароснижающий эффект у пациентов с длительным течением СД 2-го типа и истощением инсулин-секреторного потенциала, получающих терапию инсулином.

Для улучшения результатов лечения СД 2-го типа крайне важно сохранение секреторной активности  $\beta$ -клеток как важной составляющей удержания долгосрочного контроля гликемии. Принимая во внимание глюкозозависимый механизм сахароснижающего действия иДПП-4, терапия ситаглиптином в комбинации с метформином в этом отношении выглядит многообещающе. Известно, что длительное применение некоторых препаратов сульфонилмочевины может приводить к апоптозу  $\beta$ -клеток, тем самым ускоряя развитие потребности в инсулине [42]. Исследования *in vitro* на экспериментальных моделях показали, что в среде с добавлением ГПП-1 увеличивается выживаемость  $\beta$ -клеток поджелудочной железы при воздействии патологических факторов [43]. Ранее была отмечена потенциальная способность ГИП и ГПП-1 контролировать  $\beta$ -клеточную массу путем повышения экспрессии ключевых транскрипционных факторов, стимуляции неогенеза и пролиферации и дифференциации  $\beta$ -клеток из клеток-предшественников [44].

Одновременное применение ситаглиптина и метформина оказывает аддитивные эффекты на увеличение уровня ГПП-1, подобное действие осуществляется через различные механизмы, при этом метформин увеличивает высвобождение, а ситаглиптин ингибирует активную деградацию ГПП-1. Вполне возможно, что указанные механизмы, наряду с устранением глюкотоксичности,

участвуют в поддержании терапевтического эффекта на протяжении долгосрочного применения ситаглиптина и метформина, продемонстрированного в клинических исследованиях (рис. 3) [22, 45, 46].

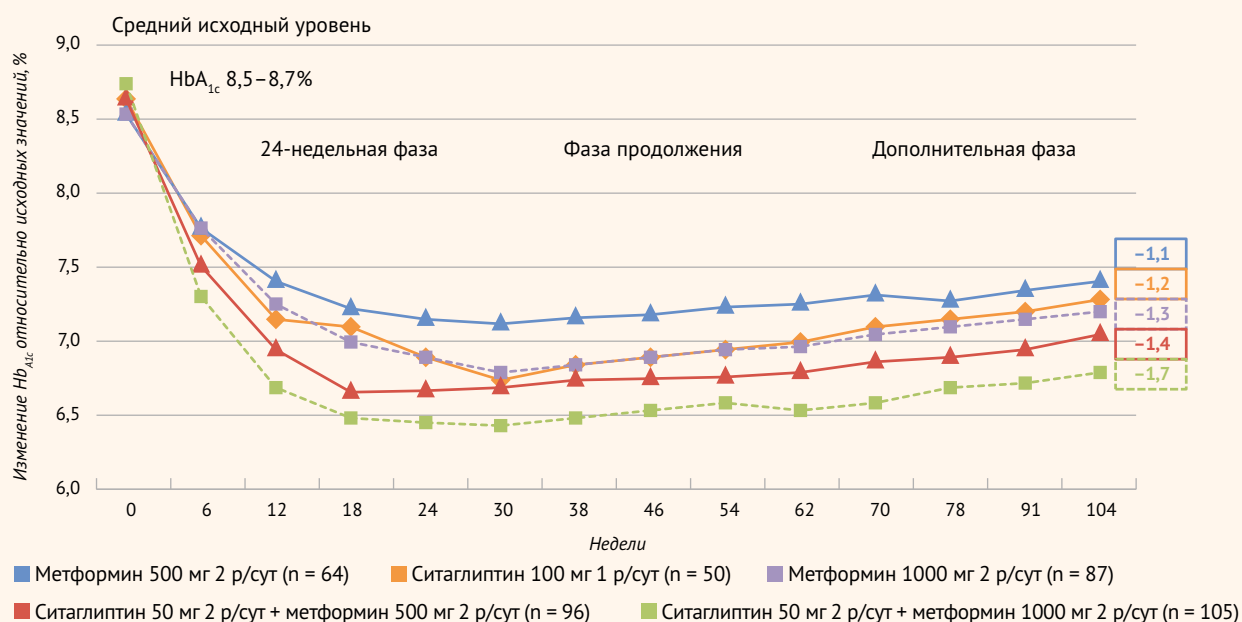
Оба компонента ФК метформина и ситаглиптина характеризуются низким риском гипогликемий, что является безусловным преимуществом комбинации в безопасном улучшении контроля гликемии. Уместно напомнить, что применение метформина непосредственно не вызывает высвобождение инсулина, а иДПП-4, в свою очередь, обладают глюкозозависимым сахароснижающим эффектом (т. е. оказывают влияние на  $\beta$ -клетки только при повышенном уровне гликемии). Это преимущество особенно явно при сравнении риска гипогликемий от приема комбинации метформина и препаратов сульфонилмочевины, применение которых ассоциируется с риском тяжелых гипогликемий [47].

Не менее важным преимуществом ФК метформина и ситаглиптина является нейтральный эффект в отношении массы тела, что важно для практики сахароснижающей терапии, поскольку контроль массы тела – одна из основных задач терапии СД 2-го типа. Обсуждаемые преимущества являются веским аргументом для применения ФК метформина и ситаглиптина как пациентам с риском гипогликемий, так и с избыточной массой тела и ожирением, что в сочетании с высокой эффективностью повышает безопасность терапии и не увеличивает массу тела.

Учитывая сложные патофизиологические связи между СД 2-го типа и заболеваниями, связанными с атеросклерозом, особое значение для сахароснижающих средств приобретает не только их способность обеспечивать эффективный контроль гликемии, но и кардиоваскулярная безопасность применения у больных СД 2-го типа. Нельзя не отметить, что оба компонента обсуждаемой ФК обладают благоприятным профилем сердечно-сосудистой

● **Рисунок 3.** Эффективность стартовой комбинированной терапии ситаглиптином и метформином (адапт. из [22])

● **Figure 3.** Efficacy of the initial combination therapy with sitagliptin and metformin (adapt. from [22])



● **Рисунок 4.** Снижение метформином риска макрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и избыточной массой тела по данным исследования UKPDS 34 [48]

● **Figure 4.** Reducing the risk of macrovascular complications with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and overweight as estimated by the UKPDS study 34 [48]



безопасности. В отношении метформина еще со времен Британского проспективного исследования UKPDS 34 определена способность препарата предотвращать макрососудистые осложнения СД 2-го типа (рис. 4) [48]. В дальнейшем многие другие исследования показали снижение сердечно-сосудистой и общей смертности среди больных СД 2-го типа, получавших метформин в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами [49–51]. В частности, результат Канадского ретроспективного анализа базы

данных пациентов (Saskatchewan Health databases, n = 12 272) показал значительное сокращение общей и сердечно-сосудистой смертности на 40 и 36% соответственно [50]. В свою очередь, другой компонент ФК – ситаглиптин в исследовании TECOS продемонстрировал высокую кардиоваскулярную безопасность, включая отсутствие повышения риска сердечной недостаточности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [52].

Для практикующего врача важно наличие нескольких лекарственных форм ФК метформина и ситаглиптина (Велметия), содержащих в 1 таблетке ситаглиптин и метформин в дозах 50/850 мг, 50/1000 мг и позволяющих сделать выбор для конкретных клинических ситуаций с целью улучшения контроля гликемии у пациентов с СД 2-го типа. Препарат принимают 2 р/сут во время еды.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Область диабетологии непрерывно развивается, что дает возможности для решения главной цели лечения СД 2-го типа – достижение и поддержание безопасного долгосрочного гликемического контроля, снижение риска прогрессирования осложнений с помощью современных ФК. Сохраняя все терапевтические достоинства ситаглиптина и метформина (эффективный контроль гликемии, низкий риск гипогликемий, нейтральное влияние на массу тела, хороший профиль безопасности), их ФК позволяет дополнительно улучшить приверженность пациентов к лечению СД 2-го типа и повысить его результаты. MC

Поступила / Received 28.03.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 13.04.2023  
Принята в печать / Accepted 17.04.2023

## Список литературы / References

- Bommer C., Sagalova V., Heesemann E., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T. et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018;41(5):963–970. <https://doi.org/10.2337/dc17-1962>.
- Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (ed.). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S125–S143. <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- Hayward R.A., Reaven P.D., Witalla W.L., Bahn G.D., Reda D.J., Ge L. et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197–2206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414266>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):4–10. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>. Dedov I.I., Shestakova M.V. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Tерапевтический архив*. 2015;87(10):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>.
- Chen L., Pei J.H., Kuang J., Chen H.M., Chen Z., Li Z.W., Yang H.Z. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism*. 2015;64(2):338–47. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.018>.
- Carr R.D. Drug development from the bench to the pharmacy: with special reference to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor development. *Diabet Med*. 2016;33(6):718–722. <https://doi.org/10.1111/dme.13066>.
- Holst J.J. Incretin therapy for diabetes mellitus type 2. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(1):2–10. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000516>.
- Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):642–653. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0399-8>.
- Khunti K., Gomes M.B., Pocock S., Shestakova M.V., Pintat S., Fenici P. et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):427–437. <https://doi.org/10.1111/dom.13088>.
- Scherthauer G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med*. 2010;27(7):739–743. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03000.x>.
- Harris S.B. The power of two: an update on fixed-dose combinations for type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1453–1462. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1221758>.
- Vijayakumar T.M., Jayram J., Meghana Cheekireddy V., Himaja D., Dharma Teja Y., Narayanasamy D. Safety, Efficacy, and Bioavailability of Fixed-Dose Combinations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Updated Review. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017;84:4–9. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.01.005>.
- Han S., Iglay K., Davies M.J., Zhang Q., Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):969–977. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.684045>.

17. Hutchins V, Zhang B, Fleurence R.L., Krishnarajah G., Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(6):1157–1168. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.570745>.
18. Plosker G.L. Sitagliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014;74(2):223–242. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0169-1>.
19. Du Q., Wu B., Wang Y.J., Yang S., Zhao Y.Y., Liang Y.Y. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(11):1487–1494. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.833090>.
20. Williams-Herman D., Johnson J., Teng R., Luo E., Davies M.J., Kaufman K.D. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):569–583. <https://doi.org/10.1185/03007990802705679>.
21. He M., Deng M., Wang J., Fan P., Wang Y., Zhao X. et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin and metformin compared with insulin as an initial therapy for newly diagnosed diabetic patients with severe hyperglycaemia. *Exp Ther Med.* 2021;21(3):217. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9649>.
22. Williams-Herman D., Xu L., Teng R., Golm G.T., Johnson J., Davies M.J. et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):67–76. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01492.x>.
23. Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z. et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):740–751. <https://doi.org/10.7326/M15-2650>.
24. Rojas L.B., Gomes M.B. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):6. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-6>.
25. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
26. LaMoia T.E., Shulman G.I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev.* 2021;42(1):77–96. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa023>.
27. Samuel V.T., Shulman G.I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012;148(5):852–871. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017>.
28. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1447–1467. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00141>.
29. Towler M.C., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res.* 2007;100(3):328–341. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000256090.42690.05>.
30. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J., Svanfeldt M., Bavenholm P., Rooyackers O. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(7):2074–2081. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2074>.
31. Kaneto H., Kimura T., Obata A., Shimoda M., Kaku K. Multifaceted Mechanisms of Action of Metformin Which Have Been Unraveled One after Another in the Long History. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2596. <https://doi.org/10.3390/ijms22052596>.
32. He L., Sabet A., Djedjous S., Miller R., Sun X., Hussain M.A. et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell.* 2009;137(4):635–646. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.016>.
33. Hunter R.W., Hughey C.C., Lantier L., Sundelin E.I., Peggie M., Zeqiraj E. et al. Metformin reduces liver glucose production by inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase. *Nat Med.* 2018;24(9):1395–1406. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0159-7>.
34. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426–435. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>.
35. Borg M.J., Rayner C.K., Jones K.L., Horowitz M., Xie C., Wu T. Gastrointestinal Mechanisms Underlying the Cardiovascular Effect of Metformin. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(11):410. <https://doi.org/10.3390/ph13110410>.
36. Nesti L., Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(8):657–669. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.009>.
37. Muscelli E., Casolaro A., Gastaldelli A., Mari A., Seghieri G., Astiarraga B. et al. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2818–2826. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1205>.
38. Åhrén B. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:31–41. <https://doi.org/10.2147/dmsott.s7327>.
39. Mulvihill E.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev.* 2014;35(6):992–1019. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1035>.
40. Johns E., McKay G., Fisher M. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Br J Cardiol.* 2017;24(1). <https://doi.org/10.5837/bjc.2017.001>.
41. Godinho R., Mega C., Teixeira-de-Lemos E., Carvalho E., Teixeira F., Fernandes R., Reis F. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A “Me Too” or “the Special One” Antidiabetic Class? *J Diabetes Res.* 2015;806979. <https://doi.org/10.1155/2015/806979>.
42. Rosengren A., Jing X., Eliasson L., Renström E. Why treatment fails in type 2 diabetes. *PLoS Med.* 2008;5(10):e215. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050215>.
43. Widenmaier S.B., Sampaio A.V., Underhill T.M., McIntosh C.H. Noncanonical activation of Akt/protein kinase B in  $\beta$ -cells by the incretin hormone glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *J Biol Chem.* 2009;284(16):10764–10773. <https://doi.org/10.1074/jbc.M809116200>.
44. Van Genugten R.E., van Raalte D.H., Diamant M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and preservation of pancreatic islet-cell function: a critical appraisal of the evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(2):101–111. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01473.x>.
45. Derosa G., D’Angelo A., Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. *Pharmacol Res.* 2015;100:127–134. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.019>.
46. Hayes J., Anderson R., Stephens J.W. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review of its place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2263–2270. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S93076>.
47. Eriksson J.W., Bodegard J., Nathanson D., Thuresson M., Nyström T., Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.055>.
48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854–865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8).
49. Holden S.E., Jenkins-Jones S., Currie C.J. Association between Insulin Monotherapy versus Insulin plus Metformin and the Risk of All-Cause Mortality and Other Serious Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0153594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153594>.
50. Johnson J.A., Majumdar S.R., Simpson S.H., Toth E.L. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2244–2248. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2244>.
51. Kao J., Tobis J., McClelland R.L., Heaton M.R., Davis B.R., Holmes D.R. Jr, Currier J.W. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2004;93(11):1347–1350. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.02.028>.
52. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>.

#### Информация об авторах:

**Бирюкова Елена Валерьевна**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; [lana@obsudim.ru](mailto:lana@obsudim.ru)

**Килейников Денис Васильевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; [kileynikovdenis@mail.ru](mailto:kileynikovdenis@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Elena V. Biryukova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; [lana@obsudim.ru](mailto:lana@obsudim.ru)

**Denis V. Kileynikov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; [kileynikovdenis@mail.ru](mailto:kileynikovdenis@mail.ru)